

UNTERSUCHUNGEN ZUR GENETIK DER HYPOSPADIE

DJAMSHID HARIRI

1975

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554413_0090

Aus der Urologischen Klinik
der Städtischen Krankenanstalten Krefeld
(Direktor: Prof. Dr. med. F. Baumbusch)

UNTERSUCHUNGEN ZUR GENETIK DER HYPOSPADIE

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

DJAMSCHID HARIRI

aus Babol (Iran)

MAINZ 1975

Fachbereichsdekan:

Professor Dr. H. Langendorf

Referent:

Professor Dr. F. Baumbusch

Korreferent:

Professor Dr. R. Hohenfellner

Tag der mündlichen Prüfung:

25. September 1975



INHALTSVERZEICHNIS

1.	Einleitung	1
2.	Themenstellung, Aufgabenstellung, Ziele und Ergebnisse	2
3.	Methoden und Vorgehensweise	3
4.	Ergebnisse und Diskussion	4
5.	Fazit und Ausblick	5
6.	Literaturverzeichnis	6
7.	Anhang	7
8.	Bibliographie	8
9.	Meinen Eltern	9
10.	Index	10
11.	Abkürzungen	11
12.	Formularien	12
13.	Diagramme	13
14.	Tabellen	14
15.	Formeln	15
16.	Skizzen	16
17.	Zeichnungen	17
18.	Photografien	18
19.	Audioaufnahmen	19
20.	Videos	20
21.	Computerdateien	21
22.	Drucke	22
23.	Handzeichnungen	23
24.	Stempel	24
25.	Postkarten	25
26.	Notizen	26
27.	Rechnungen	27
28.	Zeugnisse	28
29.	Zeugnisse	29
30.	Zeugnisse	30
31.	Zeugnisse	31
32.	Zeugnisse	32
33.	Zeugnisse	33
34.	Zeugnisse	34
35.	Zeugnisse	35
36.	Zeugnisse	36
37.	Zeugnisse	37
38.	Zeugnisse	38
39.	Zeugnisse	39
40.	Zeugnisse	40
41.	Zeugnisse	41
42.	Zeugnisse	42
43.	Zeugnisse	43
44.	Zeugnisse	44
45.	Zeugnisse	45
46.	Zeugnisse	46
47.	Zeugnisse	47
48.	Zeugnisse	48
49.	Zeugnisse	49
50.	Zeugnisse	50
51.	Zeugnisse	51
52.	Zeugnisse	52
53.	Zeugnisse	53
54.	Zeugnisse	54
55.	Zeugnisse	55
56.	Zeugnisse	56
57.	Zeugnisse	57
58.	Zeugnisse	58
59.	Zeugnisse	59
60.	Zeugnisse	60
61.	Zeugnisse	61
62.	Zeugnisse	62
63.	Zeugnisse	63
64.	Zeugnisse	64
65.	Zeugnisse	65
66.	Zeugnisse	66
67.	Zeugnisse	67
68.	Zeugnisse	68
69.	Zeugnisse	69
70.	Zeugnisse	70
71.	Zeugnisse	71
72.	Zeugnisse	72
73.	Zeugnisse	73
74.	Zeugnisse	74
75.	Zeugnisse	75
76.	Zeugnisse	76
77.	Zeugnisse	77
78.	Zeugnisse	78
79.	Zeugnisse	79
80.	Zeugnisse	80
81.	Zeugnisse	81
82.	Zeugnisse	82
83.	Zeugnisse	83
84.	Zeugnisse	84
85.	Zeugnisse	85
86.	Zeugnisse	86
87.	Zeugnisse	87
88.	Zeugnisse	88
89.	Zeugnisse	89
90.	Zeugnisse	90
91.	Zeugnisse	91
92.	Zeugnisse	92
93.	Zeugnisse	93
94.	Zeugnisse	94
95.	Zeugnisse	95
96.	Zeugnisse	96
97.	Zeugnisse	97
98.	Zeugnisse	98
99.	Zeugnisse	99
100.	Zeugnisse	100

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	1
II. Definition, Einteilung und Ätiologie der Mißbildung	2
III. Zum Begriff der Hypospadie	4
IV. Entwicklungsgeschichtliche Zusammenfassung über das äußere Genitale und die Penisregion des definitiven Urogenitalsinus	5
V. Literaturbesprechung	10
VI. Material und Methodik	20
VII. Diskussion	33
VIII. Zusammenfassung	36
IX. Literaturnachweis	38

I. EINLEITUNG

Viele Mißbildungen wurden im Altertum wie Wunder aufgefaßt und waren richtungsgebend für das Bild, daß man sich von Göttern, Halbgöttern und Dämonen machte. Janus, Sirenen, Cyclopen und ähnliche Fabelwesen haben wohl ihre Vorbilder in mißgebildeten Menschen.

Auch als Modell für Wappentiere mußten Mißbildungen erhalten. Der doppelköpfige Adler und der zwiegeschwänzten Löwe in böhmischen Wappen sind Beispiele von mystischen Vorstellungen, die man sich von Mißbildungen des vorderen und hinteren Körperendes machte (HAMPERL), wobei die Heraldik sicherlich der symbolisierteste Teil der wunderbaren Kräfte ist, die auf so markante Weise auf und durch die Natur wirken. Obwohl die moderne Wissenschaft bei der Erforschung von Mißbildungen beachtliche Fortschritte erzielt hat, stehen noch viele Fragen in dieser Hinsicht offen.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit einer der häufigsten kongenitalen Mißbildungen, der Mißbildung der äußeren Harn- und Geschlechtsorgane, mit der Genetik der Hypospadie.

In der Literatur fanden sich verschiedene Hinweise für die Beteiligung menschlicher Chromosomen an solchen Fehlbildungen. Das wurde zum Anlaß genommen, mit einer ähnlichen Fragestellung an Patienten heranzugehen, die in unserer Klinik in den Jahren 1967 - 1973 wegen Mißbildungen an den äußeren Harn- und Geschlechtsorganen behandelt wurden.

II. DEFINITION, EINTEILUNG UND ÄTIOLOGIE DER MIßBILDUNGEN

Aus der Definition angeborener Mißbildungen bei verschiedenen Autoren kann man entnehmen, daß hier keine einheitliche Meinung über den Entstehungsmechanismus der Mißbildungen im allgemeinen herrscht.

SCHOB (1960), zitiert von CANZLER, FUNK und SCHLEGEL, bezeichnet als Mißbildung: "Abweichung von der normalen Morphologie eines oder mehrerer Organe, die auf Änderungen der bis zur Reife sich abspielenden normalen Wachstumsvorgänge zurückzuführen sind".

BÜCHNER (1962), zitiert von CANZLER, FUNK und SCHLEGEL, bezeichnet als Mißbildung: "Veränderungen im Aufbau und im Stoffwechsel des Gesamtorganismus oder einzelner Organe, welche irreversibel in der Bildungsperiode des Organismus, also während der Embryonalperiode entstehen." Die nach der Embryogenese eintretenden Fehlbildungen sollte man nicht zu den Mißbildungen rechnen, sondern von diesen als Reifungshemmungen und -störungen abgrenzen. Auf dem "1. internationalen medizinischen Kongreß über angeborene Mißbildungen des Menschen" in London (1960) wurde keine genaue Definition der Mißbildungen festgelegt, man wollte nur solche groben Formentstellungen des Körpers darunter verstehen, die dem Betrachter sofort auffallen, um praktischen Bedürfnissen des Klinikers entgegenzukommen.

Auch über die Einteilung der Mißbildungen gehen die Meinungen stark auseinander.

So differenzierte beispielsweise 1956 PACHE (zitiert von CANZLER) in seiner Systematik für pränatale Keimschäden:

1. Gametopathien
2. Embryopathien
3. Fetopathien.

THALHAMMER, zitiert von CANZLER, FUNK und SCHLEGEL, setzte 1952 anstelle Mißbildung den Begriff "angeborene Störung" und teilte in

- a) endogen und
- b) exogen bedingte Störungen.

Auch die über die Ätiologie der Mißbildungen geäußerten Meinungen sind vielfältig.

BÜCHNER (1956) schrieb über eine wesentliche Beteiligung des Stoffwechsels bei der Entstehung der Mißbildungen. Störungen des Stoffwechsels eines sich entwickelnden Keimes können auf zwei Wegen eintreten:

- a) genetisch (endogen)
- b) durch Umwelteinflüsse (exogen).

NEUWEILER und RICHTER, zitiert von CANZLER, FUNK und SCHLEGEL, benutzten 1961 zur Erklärung genetisch bedingter Mißbildungen die "one Gene - one Enzym"-Theorie, welche besagt, daß jedes Gen für die Entstehung eines ganz bestimmten Enzyms verantwortlich ist. Nach BÜCHNER stimmen die umweltbedingten Mißbildungen im Erscheinungsbild in der Regel mit der genetisch bedingten Mißbildung überein; sind also Phänokopien genetischer Mißbildungen.

Zahlreiche exogene Noxen wurden in den vergangenen Jahren durch tierexperimentelle und statistische Arbeiten, sowie durch genaue klinische Beobachtungen gefunden, die für ein gehäuftes Auftreten von Mißbildungen verantwortlich sind. Dazu gehören u. a. Virusinfektionen und O_2 -Mangel. BÜCHNER teilt weiterhin mit, daß beispielsweise durch einige Stunden dauernden O_2 -Mangel oxydative Prozesse gehemmt und besonders die Synthese von RNS und Proteinen stark gestört wird, so daß in nachfolgenden Entwicklungsphasen die gesamten Strukturbildungsprozesse zu einem Teil nicht mehr aufgehalten werden können. Daß auch menschliche Mißbildungen durch Oxydationshemmung entstehen, wurde durch klinische Beobachtungen gesichert. Letztlich muß noch hervorgehoben werden, daß auch ein durch ein nicht optimales Eibett bedingter vorübergehender Blutsauerstoff- und Glukosemangel zur Mißbildung des Keimes führen kann.

III. ZUM BEGRIFF DER HYPOSPADIE

Bei der Hypospadie handelt es sich um eine angeborene Mißbildung des männlichen Geschlechtsorganes, bei der sich die äußere Harnröhrenmündung auf der Unterseite des penis befindet. STEINER hat sie als "angeborene Hemmungsmißbildung, die durch unvollständigen Schluß, der aus dem sinus urogenitalis peripherwärts wachsenden Urethralrinne entsteht" definiert.

Je nach Lage der ektopischen Mündung unterscheidet man:

1. Hypospadia glandis
2. Hypospadia penis
3. Hypospadia scrotalis
4. Hypospadia perinealis
5. Hypospadia penoscrotalis

Es gibt Fälle, die zwar keine Fehlmündung der Harnröhre, jedoch eine ausgeprägte Verkrümmung des Gliedes infolge Chordaebildung aufweisen. Diesen Zustand bezeichnet SIGEL als Hypospadia sine Hypospadia.

IV. ENTWICKLUNGSGESCHICHTLICHE ZUSAMMENFASSUNG ÜBER DAS ÄUSSERE GENITALE UND DIE PENISREGION DES DEFINITIVEN UROGENITALSINUS

Die Entwicklungsgeschichte des urogenitalen Sinus ist bei männlichen und weiblichen Embryonen weitgehend identisch, wenngleich geschlechtsspezifische Unterschiede der Urethra sich besonders beim männlichen Geschlecht als kompliziert erweisen. Bei undifferenzierten Embryonen zeigen sich äußerlich an der Kloakenmembran drei kleine Geschlechtshöcker (Protuberantien).

1. der Genitalhöcker
2. die auf den beiden Seiten der Kloakenmembran angelegten Genitalwülste (das spätere Scrotum oder die labia majora).

Die eigentliche Urethralrinne entwickelt sich aus dem entodermalen Kloakenepithel, welche der Basis des späteren Phallushöckers entspricht. Diese Rinne, welche in der Mittellinie angelegt ist, liegt in der Sagittalebene mit ihrer Längsachse parallel zu der Längsachse des wachsenden Phallus. Die Urethralrinne stülpt sich in das Mesenchym des Phallus in der Weise ein, daß deren unterer Rand Kontakt mit dem Ektoderm, welches die Unterfläche des Phallus bedeckt, aufnimmt (s. Abb. 1). Während die Urethralrinne sich weiterhin einstülpt, um die Spitze des Phallus zu erreichen, was bei Foeten beiderlei Geschlechts stattfindet, proliferiert das Mesenchym entlang beiden Seiten vom unteren Rand der Urethralrinne und von beiden Seiten der Kloakenmembran (s. Abb. 2). Auf diese Weise baut sich ein ektodermaler Oberflächenabschluß an der Unterseite des Phallus auf, welcher die mesenchymalen Proliferationen bedeckt. Die entstandenen Mesenchymleisten zusammen mit dem Ektoderm formen die primitive Urethralfurche, auch primäre Urethralrinne genannt. Die Basalzellschicht des Ektoderms, welche diese Furche begrenzt, ist in Kontakt entlang der Mittellinie mit dem Unterrand der entodermalen Urethralrinne. Proximal (an der Basis des Phallus) berühren die Leisten außerdem die Kloakenmembran, welche jetzt am Dach eines Recessus, der von dem Oberflächenepithel begrenzt wird, der ektodermalen Kloake anliegt. Während dieser Entwicklungsvorgänge stülpt sich das urorectale Septum aus, welches die entodermale Kloake in den Urogenitalsinus ventral und das Rectum dorsal unterteilt. Bei Embryonen mit einer Länge von 15 mm Scheitel-Steiß-Länge verschwindet die Urogenitalmembran. Als Resultat dieses Vorganges öffnet sich der Urogenitalsinus im Phallus-

bereich und stellt damit die äußere Öffnung für das harnableitende System des äußeren Genitale dar. Bei Embryonen, die eine Länge von 25 mm erreicht haben, verdickt sich der Unterrand der entodermalen Urethralrinne, welche in Kontakt mit dem Ektoderm der primitiven Urethralfurche steht, um dann auseinander zu weichen und Verbindung mit dem ihm zugeordneten Ektoderm aufzunehmen (s. Abb. 1). Das Ergebnis dieses Vorganges ist die Bildung der sekundären Urethralrinne, welche die primitive Urethralfurche vertieft. Diese vertiefte Urethralrinne wird die definitive Urethralfurche genannt, welche von zwei verschiedenen Epithelformationen begrenzt wird. Der innere Teil gehört dem Entoderm an, der oberflächliche Anteil dem Ektoderm. Diese definitive Urethralfurche steht nun in Verbindung mit dem urogenitalen Orificium. Die weitere Entwicklung gestaltet sich bei beiden Geschlechtern bis zu einer Länge von 50 mm praktisch gleichartig. Entscheidend für das pathophysiologische Verständnis der Anomalien des männlichen äußeren Genitales ist nun der bei beiden Geschlechtern unterschiedlich ablaufende Entwicklungsvorgang. Die weitere Beschreibung soll sich deshalb ausschließlich auf das männliche Geschlecht beschränken. Mit fortschreitendem Wachstum des männlichen Embryo dehnt sich der Genitalhöcker in der Länge aus und wandelt sich in den zylindrischen Phallus um (s. Abb. 3).

Zur gleichen Zeit werden die Genitalwülste zu den eigentlichen Scrotalanlagen umgewandelt. Die definitive Urethralfurche dehnt sich an der Ventralseite des Phallus aus, aber erreicht nicht ganz die Spitze desselben, wo ein kleines entodermales Anhängsel verbleibt. Die Urethralleisten wachsen in der Weise zusammen, daß lediglich entodermale Anteile des Urogenitalsinus oder Teile aus der sekundären Urethralfurche innerhalb der penilen Harnröhre eingeschlossen werden. Der für das männliche äußere Genitale charakteristische Verschuß der Urogenitalfurche beginnt bei Embryonen von 38 mm Länge vom Perineum zur Glans hin fortzuschreiten, indem die Urethralleisten miteinander in Verbindung treten. Dabei wird im Anschluß an die raphe perinei zuerst die raphe scroti und dann die raphe penis gebildet. Die raphe scroti entsteht, indem die mediodorsalen Teile der Geschlechtswülste sich immer mehr vorwölben und die zwischen ihnen gelegene mediane Furche - offenbar durch Einwachsen von Bindegewebe von lateral her - immer mehr eingeebnet wird (s. Abb. 3). An der Unterseite des Penis hat sich die mediane Verwachsung und damit die Bildung einer raphe penis bei 64 mm Scheitel-Steiß-Länge fortgesetzt. Die Urogenitalspalte liegt aber immer noch proximal on der Glans, die Anlage der fossa navicularis ist noch von Epithelmassen verschlossen. Bei einer Scheitel-Steiß-Länge von etwa 70 mm verschiebt sich die Urogenitalfurche im Bereich der Glans, in dem die Furche proximal zuwächst und

das Epithel distal dehiszent wird. Schließlich verschiebt sich bei Embryonen von etwa 100 mm Länge die Furche völlig in den Bereich der Glans, so daß aus der Urogenitalfurche das orificium urethrae externum in definitiver Lage wird. Die Genitalwülste, die beim männlichen Embryo zu diesem Entwicklungszeitpunkt als Scrotalwülste zu bezeichnen sind, nehmen eine rundliche Form an, wandern nach kaudal und vereinigen sich schließlich miteinander, um das Scrotum zu bilden. Die Endphase der Entwicklung der glandulären Harnröhre wird eingeleitet durch eine Proliferation von Oberflächenepithel in das Glansgewebe, das dort mit dem distalen Anteil der Urethralrinne in Verbindung tritt. Durch das Ausbleiben der Vereinigung der Urethralleisten resultiert das Persistieren der sekundären Urethralrinne. Diese Hemmungsmißbildung ist für das Erscheinungsbild der Hypospadie verantwortlich (s. Abb. 4).

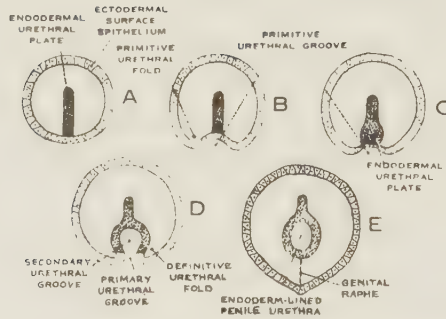


Abb. 1: Stadien der Entwicklung vom primitiven Urethralwulst (A - C) über die definitive Urethralrinne (D) bis zur penilen Urethra (E) im Querschnitt +

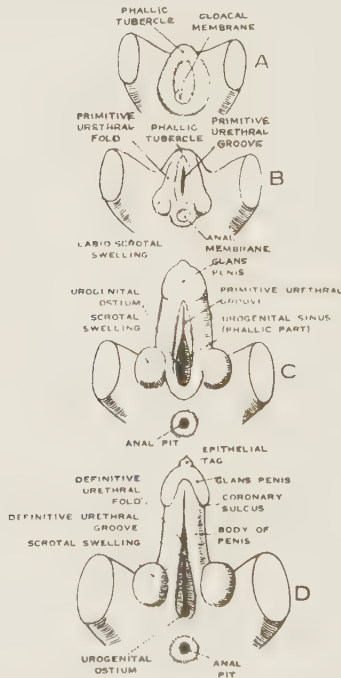


Abb. 2: Schematische Darstellung der Entwicklungsstadien von Phallus und Urethralrinne (Ansicht von caudal)

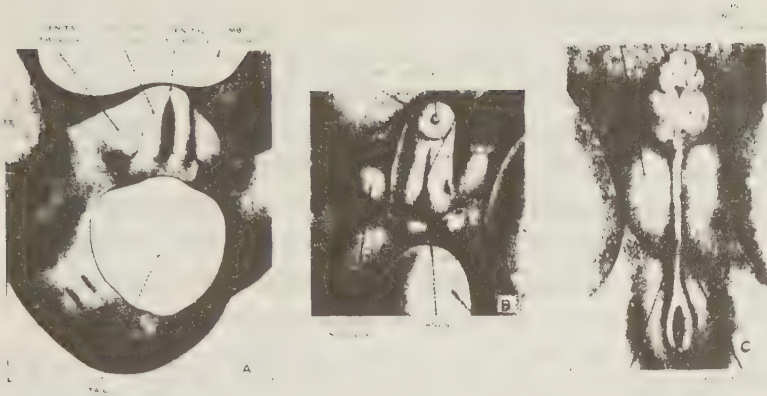


Abb. 3: Entwicklung des äußeren männlichen Genitale.
 A: Scheitel-Steißlänge des Embryo 14,5 mm entsprechend
 B: 21 mm
 C: 58 mm

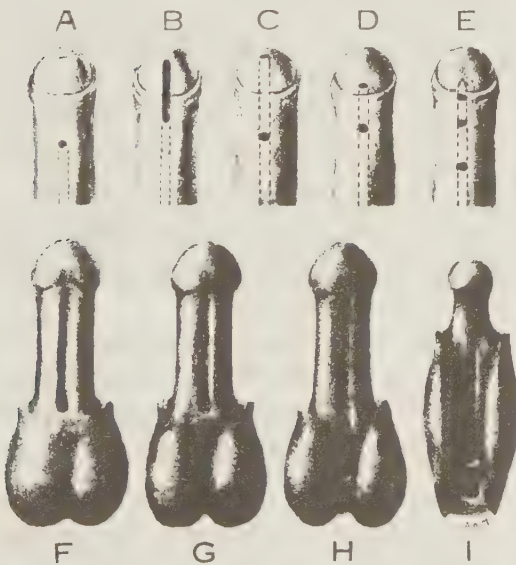


Abb. 4:
 Hypospadiieformen:
 A - E: Hypospadiä penilis
 E - G: Hypospadiä penoscrotalis
 H - I: Hypospadiä perinealis

+ Abbildung 1 - 4 entnommen aus: Human Embryology von HAMILTON, W.J.,
 BOYD, J.D. and MOSSMAN, H.W., 3. Aufl., erschienen bei HEFFER & SONS LTD.

V. LITERATURBESPRECHUNG

Während Prinzipien der erblichen Übertragung von Deformitäten, wie z.B. überzählige Finger, Hasenscharten und andere dermale Eigenarten gut bekannt sind, gibt es wenige authentische Fälle, in welchen die eine oder die andere eben genannte Eigenart durch zwei, drei oder mehrere Generationen übertragen wird. Unter den erblichen Mißbildungen wurde die Hypospadie lange Zeit als eine nicht ungewöhnliche erbliche Eigenart angesehen. In der Literatur sind einige Berichte über chromosomale Defekte bei Hypospadie-Patienten zu finden, die aufgrund der Thematik dieser Arbeit ausführlich besprochen werden sollen. BÜHLER und LUCHSINGER berichten über eine mangelnde Kondensation eines Segmentes von Chro. Nr. 2 bei einem Knaben mit schwerer Hypospadie bei sonst normalem Karyotyp. Der Patient war ein 20 Monate alter Junge, erstes und einziges Kind seiner Eltern. Die Eltern waren gesund und hatten keine außergewöhnliche Familienanamnese, insbesondere kein Vorkommen von Mißbildungen oder Endokrinopathien in ihrer direkten Verwandtschaft. Physische und psychosomatische Entwicklung beim Kind waren normal. Der einzige pathologische Befund war eine schwere Hypospadie. Beide Gonaden waren descendiert, das Scrotum zeigte eine inkomplette Fusion. Das i.v.-Pyelogramm und Cystogramm zeigten keine Anomalitäten der Niere, Ureteren und Blase. Ein adrenogenitales Syndrom konnte durch eine normale 17-Ketosteroidausscheidung ausgeschlossen werden. Serumtransaminasen, alkalische und saure Phosphatase und Phosphokreatinase lagen im Normbereich. Cytogenetische Untersuchungen mit Blutkulturen nach der Methode Hirschhorn wurden durchgeführt. Aus der ersten Kultur wurden 32 Mitosen analysiert. In 6 von ihnen bestand ein Mitglied des Paares Nr. 2 aus zwei Fragmenten, die in 5 Mitosen dicht zusammenlagen und in einer Mitosefigur auseinanderlagen.

Das Kurzarmbruchstück beinhaltete das Zentromer, das Langarmbruchstück lag exzentrisch. Auch bei der näheren Betrachtung der Position beider Fragmente konnte keinerlei Verbindung zwischen ihnen gesehen oder auch nur vermutet werden. In einer zweiten Kultur - einige Monate später angefertigt - fanden sich bei 9 von 100 untersuchten Zellen dieselben Anomalien.

In der dritten Blutkultur - ein halbes Jahr später angesetzt - wurde eine Portion kontinuierlich mit bestrahltem Tymidin für 6 Stunden behandelt, und ein Teil wurde nicht behandelt und konventionell nach Giemsa gefärbt. Bei 12 von den 108 Giemsa-Präparaten zeigten sich 7 leichte Konstriktionen beider langen Arme des Chro. Nr. 2, 2 wiesen eine

Konstriktion auf einem Arm auf und eine Diskontinuität auf der anderen Chromatide, und nur 3 zeigten einen Bruch mit Dislokation wie auch in den vorhergehenden Blutkulturen. Diese Fälle lokalisierter Brüchigkeit eines bestimmten Chromosoms zeigen einige Eigenarten, die auf die Tatsache hinweisen, daß die beobachteten Brüche sich anders verhalten als die gewöhnlichen Bruchmechanismen bei radiologischen oder chemischen Schädigungen. BÜHLER und LUCHSINGER weisen darauf hin, daß solange wie anomale Chromosomen nicht bei normalen Individuen gefunden werden, Zusammenhänge zwischen Kondensationsanomalitäten des Chro. Nr. 2 und leichter Ausbildung von unspezifischen Fehlbildungen nicht auszuschließen sind.

FARKAG und LESLIE versuchten mit ihren Untersuchungen über Mikroformen der Hypospadie und Epispadie einige Hinweise zum familiären Vorkommen und damit zur Erbllichkeit der Hypospadie zu geben. Sie untersuchten die Frequenz der Mikroformen der Hypospadie und Epispadie bei Vätern und Brüdern ihrer Probanden mit Hypospadie und auch das Vorkommen dieser Anomalitäten in einer normalen Population. Als Untersuchungsmaterial wurden 120 Knaben mit Hypospadie zwischen 1962 und 1965 in Mittelböhmen (Tschechoslowakei) genommen, welche im staatlichen Register für angeborene Deformitäten im Labor für plastische Chirurgie der tschechoslowakischen Akademie der Wissenschaften in Prag registriert sind. 113 Väter und 35 Brüder dieser Probanden wurden auch auf Hypospadie und Epispadie untersucht, um Daten über Vorkommen der Mikroformen von Hypospadie in der normalen Population zu erhalten. Als Normalgruppe wurden 177 tschechoslowakische Soldaten im Alter zwischen 18 und 21 Jahren nach den gleichen Kriterien untersucht. Ergebnisse: Unter Vätern und Brüdern der Probanden mit Hypospadie fanden FARKAG und LESLIE 5 Brüder (3,3 % der Gesamtgruppe), welche folgende Formen von Hypospadie aufwiesen:

Glanduläre Form	3 mal
Naviculäre Form	1 mal
Penile Form	1 mal

in der Kontrollgruppe eine naviculäre Hypospadie-Form.

Die Ergebnisse wurden wie folgt zusammengestellt:

1. Das Verhältnis kongenitaler Deformitäten in der Blutsverwandschaft der Probandengruppe ergab $37/148 = 0,25 \%$. Das Ergebnis ist signifikant höher als in der Kontrollgruppe

$28/177 = 0,16 \%$ bei einer Signifikanz von $0/0,54 \%$.

2. Anomalitäten der Urethralmündung waren häufiger als andere morphologische Veränderungen. FARKAG und LESLIE fanden 35 von 148 Verwandten der Gruppe, die Deformitäten der externen Genitalmündung aufwiesen. Lediglich 2 von 148 hatten andere morphologische Veränderungen. In den 27 Kontrollgruppen hatten 27 von 177 morphologische Anomalitäten des orificium urethrae und lediglich einer von 177 hatte andere Penisdefekte.
3. Mit der einzigen Ausnahme der Dislokation der Urethralmündung auf der dorsalen Oberfläche der Glans wurden keine anderen epispadischen Anomalitäten gefunden.
4. Lag die Urethralmündung infolge einer Fehlentwicklung der glandulären Anteile nicht an normaler Stelle, so war dies für die Entwicklung des Präputiums ohne Bedeutung.
5. Die relativ hohe Prozentzahl (56 %) von Individuen der Kontrollgruppe mit einer äußeren Urethralöffnung auf der Ventralseite und einem kleinen blinden Loch an der Spitze der Glans ist überraschend. Derselbe Defekt wurde lediglich bei 2,7 % der Väter und Brüder der Probanden mit Hypospadie gefunden.
6. In der Kontrollgruppe wurde eine Anomalität des Frenulums lediglich einmal (0,5 %) beobachtet. In der Gruppe, die zusammengesetzt war aus Vätern und Brüdern der Probanden mit Hypospadie wurde zweimal (1,2 %) neben der Hypospadie eine Elongation der Urethralmündung gefunden.

DATA und SINGH aus dem Department für Urologie im Gesamtindischen Institut für Medizinische Wissenschaft aus New-Delhi berichten über eine Transposition von Penis und Scrotum bei zwei Brüdern.

Im 1. Fall handelt es sich um einen 17 Jahre alten Knaben, der seit Geburt eine Deformität der externen Genitalien zeigte. Alle allgemeinen und systematischen Untersuchungen waren unauffällig mit Ausnahme der externen Genitalien. Er hatte eine penile Hypospadie, sein Penis war kurz, das gut entwickelte Scrotum bifid und es war angeheftet an dem vorderen Anteil der unteren Partie der Symphyse. Das Ligamentum suspensorium des Penis war lang und dehnbar, und dadurch war die Peniswurzel nicht exakt in der Gegend der Symphyse fixiert. Der linke Testis hatte normale Form, der rechte war atrophisch, Nebenhoden und vas deferens waren normal, Prostatabefund ebenfalls normal. Im i.v.-Uro-

Bei diesen eben berichteten Erbgängen verweist LINGARD auf eine Eigenschaft, die von Sedgwick den Namen: "indirekter Atavismus" erhalten hat. Er bezieht sich auf eine bei Tierhaltern damals bekannte Regel, die besagt, daß die Muttertiere nach der Befruchtung durch ein zweites männliches Tier die Eigenschaften von dem ersten bei ihren Kindern ausprägen können.

LINGARD betont, daß dieser Fall (Vererbung der Hypospadie durch 6 Generationen) die Annahme demonstriert, daß die Hypospadie wie andere Deformitäten nicht immer als ein Zufall oder ein Spiel der Natur betrachtet werden kann.

OMAR EL-ALFI und HATHOUT fanden während der Überprüfung des Intersex (echter Hermaphroditismus) bei Neugeborenen ein Kind, das immunologische und cytogenetische Zeichen einer maternofetalen Transfusion zeigte. Das Baby mit einem Gewicht von 5 Pfund wurde normal entbunden und hatte eine Hypospadie sowie ein Scrotum befidum, welches die Gonaden enthielt. Der Wangenabstrich war chromatin negativ. Der Chromosomenabstrich der peripheren Leukozyten wies zwei Populationen von Zellen auf. Von 48 analysierten Metaphasen zeigten 20 XX Konfiguration und 28 XY. Als Arbeitshypothese wurde ein XX/XY Genotyp angenommen. 5 Monate später zeigte eine erneute Leukozyten-Kultur lediglich einen XY Genotyp. Es wurde eine maternofetale Transfusion mit exzessiver Elimination der mütterlichen Zellen angenommen. Das Auffinden von XX/XY Chromosomen im peripheren Blut der Neugeborenen weist entweder auf ein XX/XY Mosaik oder auf eine transplacentare Transfusion von Leukozyten der Mutter oder von einem Zwilling hin, welcher gleichzeitig existiert haben könnte. Dieses Mosaik konnte ausgeschlossen werden, als spätere Kulturen lediglich einen XY Karyotyp aufwiesen. Da es keine Wahrscheinlichkeit für einen zweiten Zwilling gab, wurde eine maternofetale Transfusion als höchstwahrscheinlich angenommen. Es wird lediglich betont, daß es ungewiß sei, ob die maternalen XX Zellen für den genetischen Defekt verantwortlich sind. Sollte das der Fall sein, mußten sie ihre Wirkung früh im fetalen Leben gehabt haben, d.h. während der formativen Periode der äußeren Genitalien.

AARSKOG berichtet aufgrund der Fortschritte auf dem Gebiet der experimentellen Embryologie, der Cytogenetik und der Östroidchemie über verwertbare Informationen des Mechanismus von Geschlechtsbestimmung und Geschlechtsdifferenzierung. Er betont, daß die meisten sexuellen Charakteristiken aus bivalenten oder indifferenzierten Vorstufen innerhalb des Embryos hervorgehen, und daß ein weiteres Spektrum an Differenzierung bei jedem Ausbildungsgrad von sexueller Organisation möglich ist. Das genetische Geschlecht

der meisten Säugetiere wird determiniert, wenn das entweder mit einem X-Chro. behaftete oder Y-Chro. behaftete Spermium sich mit einem X-Chromosom tragenden Ei vereinigt, um anschließend eine Zygote zu bilden mit entweder XX oder XY Sex-chromatin Konstitution.

Das gonadale Geschlecht wird determiniert, wenn die im Urzustand indifferenten Gonaden in einen Testis oder ein Ovar entwickelt werden. Die Anwesenheit oder Abwesenheit eines normalen Y-Chromosoms ist offensichtlich ein entscheidender Faktor in einem kritischen Stadium dieser Differenzierung.

Wenn ein Y-Chromosom vorhanden ist, entwickelt sich der Testis normal, ist kein Y-Chromosom vorhanden, resultiert ein Ovar. Das phänotypische Geschlecht hängt von der Differenzierung der Genitalgänge ab. Die äußeren Genitalien werden entsprechend der Experimente von JOST durch die fetalen Hoden primär beeinflusst. Während des indifferenten Stadiums des intrauterinen Lebens ist der Foetus ausgerüstet mit Anlagen sowie männlicher als auch weiblicher Gänge. Die Müller'schen Gänge oder Ovidukte dienen als Anlage der Fallopianischen Gänge, Uterus und oberen Teile der Vagina, wohingegen der Wolf'sche Gang oder die Mesonephrischen Gänge die Fähigkeit haben, sich in den Nebenhoden, das vas deferens und die Samenblasen zu entwickeln.

Die zwei Anlagen der Gänge sind beim menschlichen Embryo während der ersten zwei Monate der Schwangerschaft ähnlich. Während des dritten Fetalmonats vollenden entweder die Müller'schen oder die Wolf'schen Gänge ihre Entwicklung, während die heterologen Gänge sich gleichzeitig zurückbilden. Auf der Basis der Experimente von embryonaler Kastration bei Kaninchen erarbeitete JOST die Theorie, daß die Sekretion der fetalen Hoden eine entscheidende Rolle in der Richtungsbestimmung der Entwicklung der genitalen Gänge spielt. Eine zweiseitige Kastration von männlichen Tieren ergab eine Regression der Wolf'schen Gänge mit Bestehenbleiben der Müller'schen Gangderivate. Bei kastrierten weiblichen Individuen verschwinden die Wolf'schen Gänge und die Müller'schen Gänge differenzieren sich wie bei normalen Weibchen. Der Einfluß des fetalen Hodens ist erst richtig zu Bewußtsein gekommen, seitdem bekannt ist, daß die frühzeitige Entfernung eines Hodens zu einer Persistenz der Müller'schen Derivate auf dieser Seite führt. Wohingegen der männliche Gang sich normal entwickelt auf der Seite, auf welcher der Hoden intakt bleibt. Die Entwicklung der äußeren Genitalien ist die letzte Phase der embryonalen Geschlechtsentwicklung. In den ersten 8 Fetalwochen sind die externen Genitalien beider

Geschlechter identisch und haben noch die Möglichkeit, sich in beide Richtungen zu entwickeln. Der Unterschied zwischen weiblichen und männlichen Genitalien hängt von dem Ausmaß der Entwicklung des Phallus und dem Ausmaß der Fusion in der Mittellinie der Urethralgrube der Labiosacralfalte ab. Wie in dem Fall der genitalen Gänge gibt es eine Tendenz für die externen Genitalien, sich in eine weibliche Richtung zu differenzieren und die Differenzierung entsprechend dem männlichen Vorbild wird nur vorkommen, wenn die Männlichkeit durch den fetalen Hoden während der kritischen Stadien der Maskularisation angeregt wird. Die normale Entwicklung der gonadalen Gänge und der externen Genitalien hängt kurz gesagt von Substanzen ab, die von dem fetalen Hoden sezerniert werden. Diese Substanzen unterscheiden sich in 2 Kategorien. Die eine ruft die Rückbildung der Müller'schen Gänge hervor, und die andere Substanz ruft eine männliche Entwicklung der Wolf'schen Gänge und eine Maskularisation der externen Genitalien hervor. Die bekannten androgenen Hormone können den letzteren Effekt nachahmen, aber nicht die Entwicklung der Müller'schen Gänge hemmen. Die Experimente von JOST bei einem Kaninchenfetus haben die Ergebnisse erbracht, daß eine Seitenverschiedenheit der fetalen Hodenfunktion von 2 Faktoren abhängt:

1. daß eine bilaterale Kastration des männlichen Foetus in einem früheren Stadium eine vollkommen weibliche Entwicklung der genitalen Gänge und externen Genitalien erbringt, wohingegen eine Verminderung der testikularen Sekretionsaktivität, hervorgerufen durch eine Dekapitation des Foetus zu einem späteren Schwangerschaftsstadium lediglich eine Hypospadie hervorruft.
2. der Entwicklungsstufe der sexuellen Differenzierung und dem Ausmaß der testikularen Ungleichheit.

Entsprechend seiner Befunde betrachtet JOST die Hypospadie als eine milde Form des männlichen Pseudohermaphroditismus. Definitionsgemäß als eine Anlage, bei der die Gonaden Hoden sind, aber bei welchen entweder die großen Reste der Müller'schen Strukturen oder die Erscheinung von externen Genitalien bivalent genug ist, um eine Unsicherheit über das Geschlecht aufkommen zu lassen. Es scheint, daß die Unterscheidung zwischen Hypospadie und männlichem Pseudohermaphroditismus reichlich akademisch ist, jedoch weisen die Ergebnisse experimenteller Embryologie darauf hin, daß die Hypospadie aus einer ungenügenden fetalen Hodenfunktion resultieren könnte.

AARSKAG berichtet weiterhin über mütterliche Behandlung mit Progestin während der

ersten 3 Monate der Schwangerschaft.

Alle Mütter wurden über eine Medikamenten-Behandlung während des ersten Drittels ihrer Schwangerschaft befragt. Es konnte bei 5 Müttern die Verwendung von Progestin festgestellt werden. Alle 5 Mütter hatten Kinder mit Hypospadie.

Die Art des Medikamentes und dessen Dosierung konnte bei 4 Fällen durch das Vorliegen eines Rezeptes oder einer Bescheinigung des mütterlichen Arztes nachgewiesen werden (s. Abb. 6). Progestin wurde angewandt wegen eines drohenden Abortes, in zwei Fällen wurde Medroxyprogesteron (Provera) und Hydroxyprogesteron (Caproat) genommen. In den anderen drei Fällen wurde Progestin gleich Progesteron wegen eines Schwangerschaftstests angewendet. In den zwei letztgenannten Fällen wurde entweder Norethisteron allein benutzt oder in Kombination mit Ethinylöstradiol. Im dritten Fall ist die Art der Zusammensetzung des Progesterons unbekannt, aber höchstwahrscheinlich handelte es sich entweder um Metoxyprogesteron oder Norethisteron.

Bei der Anwendung von Schwangerschaftstests wurde Progesteron an zwei aufeinanderfolgenden Tagen gegeben. Hydroxyprogesteroncaproat wurde i.m. appliziert mit einer Injektion in der 10. und 12. Woche der Schwangerschaft, die anderen Medikamente wurden oral verabreicht.

Wenn man die Lage der Urethralmündung in Beziehung setzt zu der Schwangerschaftswoche, in welcher mit der Progesteronbehandlung begonnen wurde, scheint es einen Zusammenhang zu geben mit den mehr proximal gelegenen Öffnungen bei Kindern von Müttern, die in den ersten 3 Monaten der Schwangerschaft behandelt wurden.

AARSKAG berichtet weiterhin über cytogenetische Befunde bei Hypospadie-Patienten, die im Bild Nr. 7 vorgestellt wurden. Ein normaler männlicher Karyotyp wurde in 74 Fällen gefunden. Unter den verbliebenen 6 Fällen fanden sich 3 Patienten mit XX/XY Mosaik, 2 Patienten mit XO/XY Mosaik und ein Patient wies einen normalen weiblichen Karyotyp auf. Der letzte Patient hatte eine angeborene virilisierende Adrenalhyperplasie. Es wird vermerkt, daß alle Fälle von glandulärer Hypospadie einen normalen männlichen Karyotyp hatten und daß die Anomalien unter den Patienten auftauchten, die die schwersten Ausprägungsbilder von Hypospadie hatten, besonders wenn sie sich im Zusammenhang mit nicht descendierten Hoden befanden. Jedoch muß bemerkt werden, daß es 3 Mosaik-Patienten gab mit beiden Gonaden im Scrotum. Ein normaler männlicher Karyotyp fand sich bei ei-

nem Patienten mit gemischter Gonadendysgenese, der mit einer penoscrotalen Hypospadie und einem lateralen Kryptorchismus vorgestellt wurde.

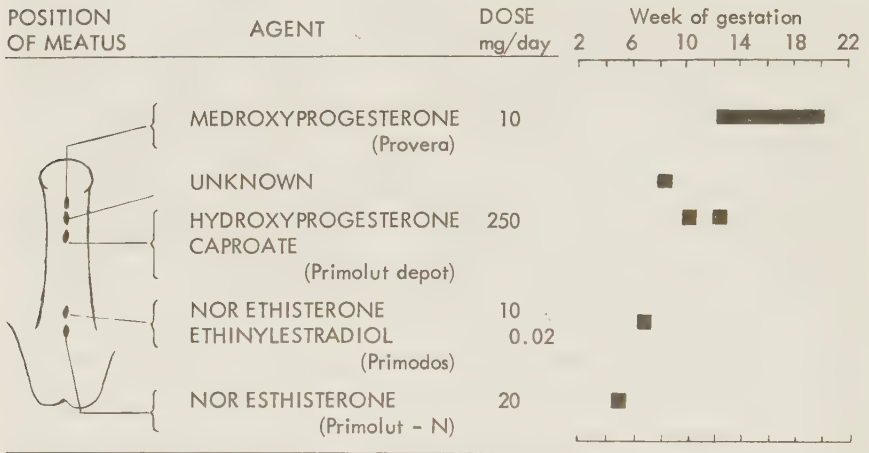


Abb. 6: Beziehungen zwischen dem Auftreten von Hypospadie und der Behandlung der Mutter mit Gestagene. +

TYPE OF HYPO-SPADIAS	GONADS		
			
	31 : XY	1 : XY	
	21 : XY	2 : XY	1 : XX
	10 : XY 2 : XX/XY	4 : XY 1 : XO/XY	1 : XX/XY
	5 : XY 1 : XO/XY		

Abb. 7: Erscheinungsbild des äußeren Genitale in Beziehung zum Verteilungsmuster der Geschlechtschromosomen, aufgezeigt an 80 Fällen von Hypospadie.

⁺ Abbildung 6 - 7 entnommen aus: Clinical and Cytogenetic Studies in Hypospadias von AARSKOG, D., Acta Paediatr. Scand (suppl.) 203, suppl. 203: 1 + / 1970.

VI. MATERIAL UND METHODIK

In der Zeit vom Februar 1967 bis Mai 1973 wurden in der Urologischen Klinik der Städtischen Krankenanstalten Krefeld insgesamt 29 Patienten wegen Hypospadie stationär behandelt. 24 Personen erhielten im April 1974 das nachfolgend abgedruckte Schreiben mit dem ebenfalls abgedruckten Fragebogen. 5 Personen wurden persönlich aufgesucht.

Nach einer Wartezeit von 2 Monaten ergab sich folgendes Resultat:

Von den 24 angeschriebenen Patienten schickten 9 den Fragebogen ausgefüllt zurück. Von den restlichen 15 Personen kam keine Antwort. Bei der Auswertung der 9 Fragebögen fand sich kein einziger Fall, bei dem eine Hypospadie oder eine andere Mißbildung in der Familie bekannt war. Bei der Durchsicht der Krankenblätter der 15 Personen, die nicht geantwortet hatten, fand sich ebenfalls kein familiäres Vorkommen von Hypospadie.

Um einen Anhalt zu haben, wurde schließlich eine Familie untersucht, bei der vier mißgebildete Kinder vorkommen. 3 davon wurden bei uns wegen Hypospadie operiert, eines ist mit 6 Jahren während der operativen Korrektur einer Gaumenspalte an Herzversagen verstorben. Bei dieser Familie sowie bei einem 27-jährigen Mann mit Hypospadiä perinealis, inguinaler Hodendystopie beidseits sowie Pseudohermaphroditismus masculinus externus und außerdem Hufeisenniere wurde eine Chromosomenanalyse durchgeführt.

Urologische Klinik

Sehr geehrte Frau, Sehr geehrter Herr

Im Rahmen einer wissenschaftlichen Arbeit habe ich zu untersuchen, ob bei bestimmten Erkrankungen am männlichen Genitale evtl. erbliche Faktoren eine Rolle spielen.

Bei Durchsicht unserer Krankenakten stellte ich fest, daß Ihr Sohn vor einiger Zeit bei uns wegen einer Variante der Harnröhrenmündung operiert wurde. Ich wäre Ihnen daher sehr dankbar, wenn Sie mir den beiliegenden Fragebogen ausgefüllt zurücksenden würden.

Hochachtungsvoll

Urologische Klinik

F r a g e b o g e n

(bitte zutreffendes ankreuzen)

1. Ist die gleiche Erkrankung in Ihrer Familie bekannt ?
ja..... nein unbekannt.....
2. wenn ja, bei
a) Bruder des Sohnes
b) Vater des Sohnes
c) Bruder des Vaters
d) Väter des Vaters
e) Großvater mütterlicherseits
d) Großvater väterlicherseits
f) bei Verwandten der Mutter, wenn ja bei wem ?,
3. sind bei Ihrem Sohn andere auffällige Erkrankungen bekannt ?
a) Harnenerkrankungen
b) Knochenerkrankungen
c) Leistenbruch
d) Bluterkrankungen
e) Magen/Darmerkrankungen
f) Lebererkrankungen
g) Nierenerkrankungen
h) andere Erkrankungen an den Geschlechtsorganen
4. sind Erkrankungen, wie unter Frage 3a bis h angegeben, bei anderen Familienangehörigen bekannt ?
ja..... nein nicht bekannt
a) wenn ja, welche Erkrankungen ?
b) bei welchen Familienangehörigen ?
5. haben Sie während der Schwangerschaft Medikamente eingenommen ?
a) wenn ja, welche Medikamente ?
b) zu welchem Zeitpunkt der Schwangerschaft ?
Beginn Mitte Ende.....

Fallberichte:

Fall I: Familie W.

Die Familie hat 5 Kinder, die noch leben, 3 Knaben und 2 Mädchen. Ein weiteres Kind ist mit 6 Jahren während der operativen Korrektur einer Gaumenspalte gestorben. In der Familie sind mütterlicherseits und väterlicherseits keine ernsthaften Erkrankungen oder Mißbildungen bekannt. Lediglich der Großvater mütterlicherseits hatte Grünen Star.

Seit der Geburt ist bei allen 3 Kindern eine Hypospadia penis bekannt.

1. W., Benedikt, 9 Jahre alt

W., Benedikt hatte die üblichen Kinderkrankheiten und ist sonst nie ernsthaft krank gewesen. Bei der Untersuchung des äußeren Genitales war außer einer stark ausgeprägten Hypospadia penis mit Gliedabknickung nichts weiter festzustellen. Die beiden Hoden waren altersentsprechend entwickelt und lagen tief und fest im Scrotum. Das i.v.-Urogramm war unauffällig.

(Chromosomenanalyse s. Abb. 8)

2. W., Markus, 11 Jahre alt

W., Markus ist ebenfalls nie ernsthaft krank gewesen. Auch bei ihm lag eine Anomalie des äußeren Genitales in Form einer Hypospadia penis vor.

(Chromosomenanalyse s. Abb. 9)

3. W., Leonard, 17 Jahre alt

W., Leonard lag als 6-wöchiges Kind wegen einer Ernährungsstörung in der hiesigen Kinderklinik. Mit 2 1/2 Jahren hatte er Hirnhautentzündung und im April 1963 wurde er wegen Grauen Stars beidseits operiert.

Der Knabe erscheint im Vergleich zu den beiden anderen Brüdern retardiert. Als einzige urologische Anomalität zeigte er eine Hypospadia penis.

(Chromosomenanalyse s. Abb. 10)

4. W., Hans, 46 Jahre alt

In der Familie sind, soweit erinnerlich, keine ernsthaften Erkrankungen bekannt.

11 Geschwister (5 Mädchen und 6 Jungen) waren alle gesund. Als 19-jähriger hatte er Gelbsucht, sonst war er nie ernsthaft erkrankt.

Die äußeren Genitale sind bei ihm voll entwickelt und zeigen keine Anomalitäten.

(Chromosomenanalyse s. Abb. 11)

5. W., Hanni

In der Familie sind keine ernsthaften Erkrankungen bekannt, lediglich der Vater hatte Grünen Star. Sie war immer gesund und hatte während der ersten drei Monate der Schwangerschaft keine Medikamente genommen.

(Chromosomenanalyse s. Abb. 12)

Fall II: Familie H.

H. Norbert, 8 Jahre alt

Die Eltern sind gesund und haben keine außergewöhnliche Familien-Anamnese, kein Vorkommen von Mißbildungen oder Endokrinopathien in ihrer direkten Verwandtschaft.

Mit 3 Monaten ist das Kind an doppelseitigem Leistenhoden operiert worden. Mit dem 4. Lebensmonat wurde ein Vorhofseptumdefekt bekannt, jedoch bislang nicht operiert. 1966 Mittelohrentzündung beidseits.

Als genitale Anomalität zeigte er eine Hypospadias penis.

Fall III: Familie B.

B. Rainer, 27 Jahre alt

B., Rainer weist in der Familien-Anamnese keine ernsthaften Erkrankungen auf. Seit der Geburt ist bei dem Patienten ein anomales äußeres Genitale bekannt (Pseudohermaphroditismus). Der Patient fühlt sich als Mann und erklärt, Gliedversteifungen und Pollutionen zu haben.

Bei der Untersuchung des äußeren Genitale sieht man ein kleines abgeknicktes Membrum, das mit der Scrotalhaut verwachsen ist, außerdem eine rudimentäre Scheide, die in die Urethra mündet. Außerdem besteht ein beidseitiger Leistenhoden.

Bei dem Patienten besteht offenbar ein Pseudohermaphroditismus masculinus externus. Die Harnröhre mündet in einen Sinus urogenitalis am Damm. Bei der Kontrastdarstellung dieses

Sinus füllt sich die Harnröhre sichtbar an, aber auch ein etwa 2 cm langer, kleiner Blindsack, den wir als vaginales Rudiment ansprechen. Urethroskopisch zeigte sich ein kräftiger Sphincter der Harnblase, ein Colliculus fehlte erwartungsgemäß. Die Blase selbst war unauffällig. Die urographische Darstellung der oberen Harnwege bestätigte die schon bekannte Hufeisenniere.

(Chromosomenanalyse s. Abb. 13)

Alle Patienten mit Hypospadie wurden bei uns nach der Technik von DENIS BROWNE und Epispadie-Patienten nach der Methode BAUMBUSCH operiert. Die verschiedenen Operationsmethoden bei der Hypospadie wurden in "Kinderurologische Operationen" von MELLIN ausführlich besprochen.

Die an den folgenden Seiten 26 - 31 dargestellten Chromosomenanalysen unserer Probanden wurden mit freundlicher Unterstützung des Instituts für Humangenetik und Anthropologie der Universität Düsseldorf angefertigt.



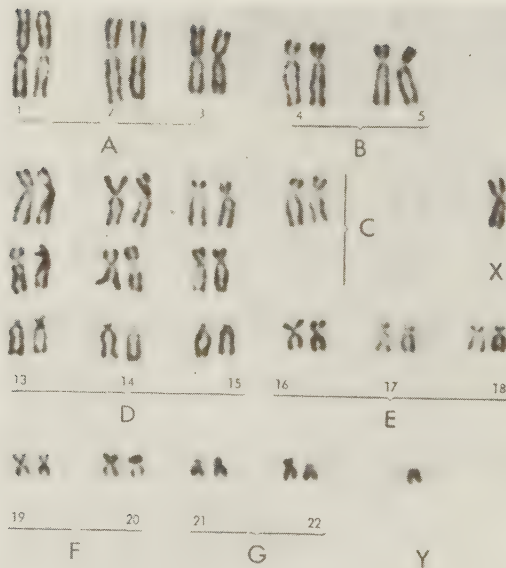
Institut für Humangenetik
der Universität Düsseldorf

Abb. 8: W. Benedikt: Bei dem Patient liegt ein normaler männlicher Karyotyp mit den Gonosomen XY vor.



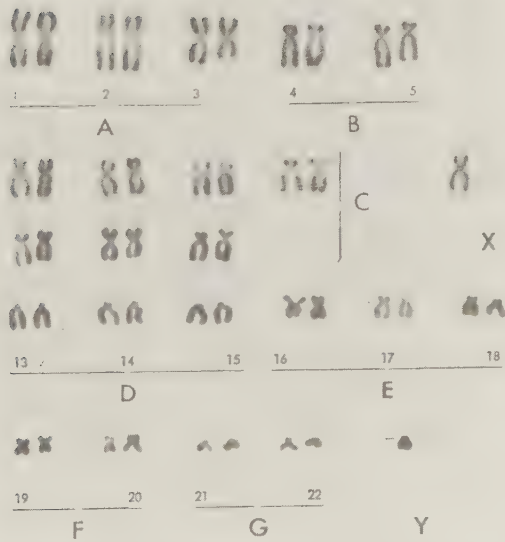
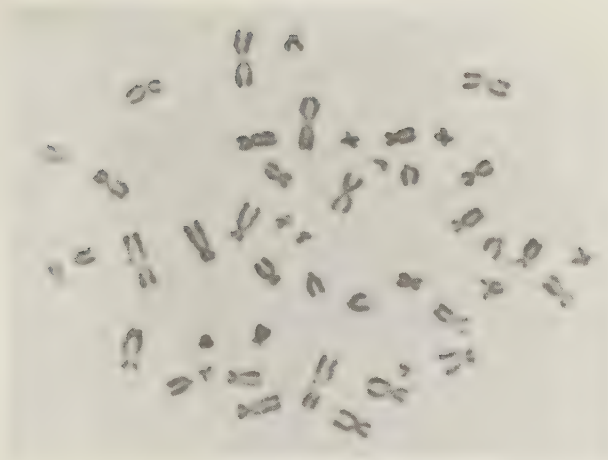
Institut für Humangenetik
der Universität Düsseldorf

Abb. 9: W. Markus: Bei dem Patient liegt ein normaler männlicher Karyotyp mit den Gonosomen XY vor.



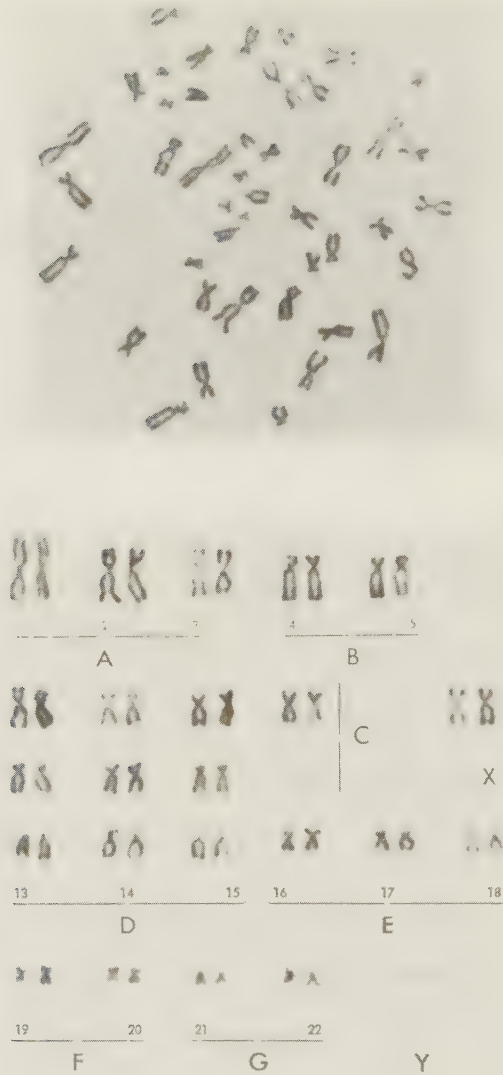
Institut für Humangenetik
der Universität Düsseldorf

Abb. 10: W. Leonard: normaler männlicher Karyotyp mit den Gonosomen XY



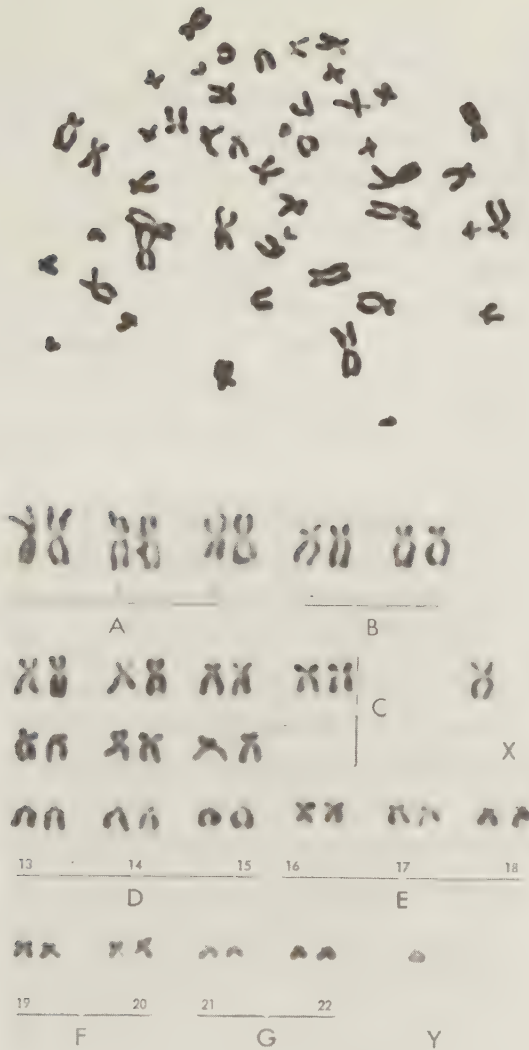
Institut für Humangenetik
der Universität Düsseldorf

Abb. 11: W. Hans: Bei W. Hans wurde ein normaler männlicher Karyotyp festgestellt.



Institut für Humangenetik
der Universität Düsseldorf

Abb. 12: W. Hanni: Normaler weiblicher Karyotyp mit den Gonosomen XX



Institut für Humangenetik
der Universität Düsseldorf

Abb. 13: B. Rainer: Normaler männlicher Karyotyp mit den Geschlechtschromosomen XY.
Ein Mosaikbefund liegt im Blut nicht vor, wurde jedoch in anderen Geweben
nicht ausgeschlossen.

Hypospadie	Herz- vitium	Thrombo- pathie	Leisten- hoden	Gaumen- spalte	Hufeisen- niere	Schiel- amblyopie	Leistenbruch
S. Thomas	+	-	-	-	-	-	+ li. Hyd. commu- nis cans
H. Norbert	+	-	-	-	-	-	-
S. Detlef	+	-	-	-	-	-	-
K. Markus	+	-	-	+ bds.	-	-	-
F. Frank	+	-	-	+ re.	-	+	-
B. Rainer	+	-	-	+ bds.	-	-	-
W. Benedikt	+	-	-	-	-	-	-
W. Markus	+	-	-	-	-	-	-
W. Leonhard	+	-	-	-	-	-	-

Teilweise kombinierte Mißbildungen bei 29 Hypospadie-Patienten, die zwischen 1967 - 1973 in der Urologischen Klinik der Städtischen Krankenanstalten Krefeld, Direktor: Prof. Dr. med. Baumbusch, operiert wurden.

VII. DISKUSSION

Die angeführte Literatur zeigt, daß sich die Forschung schon seit langer Zeit mit dem Problem der Vererblichkeit, im besonderen mit den chromosomalen Verhältnissen der Hypospadie beschäftigt. Aus der vorliegenden Literatur ergeben sich folgende Fragestellungen, die als Ausgangspunkte einer Beurteilung dieser Erkrankung dienen können:

Es besteht zum einen die Möglichkeit, daß eine echte Chromosomenanomalie oder ein Chromosomendefekt die Ursache der Hypospadie sein könnte. So glauben zum Beispiel BÜHLER und LUCHSINGER, einen Zusammenhang zwischen Mißbildungen des Chromosomen Nr. 2 und der Hypospadie gefunden zu haben.

Zum anderen ergibt sich ein gewisser Verdacht, daß ein Zusammenhang zwischen hormoneller Behandlung der Mutter während der Schwangerschaft und dem Hypospadielleiden besteht.

AARSKOG führt einige Fälle an, bei denen Mütter, die während des ersten Schwangerschaftstrimenons mit Progesteron behandelt worden waren, Kinder mit Hypospadie geboren haben. Des weiteren wird eine transplacentare Transfusion von XX-chromosomentragenden Zellen diskutiert.

EL-ALFI und HATHOUT reportieren einen Fall maternofetaler Transfusion bei einem Neugeborenen mit Hypospadie und Scrotum bifidum, bei dem der dringende Verdacht besteht, daß diese Chromosomenkonstellation für die Erkrankung verantwortlich gemacht werden muß.

Darüberhinaus wird eine fetale Störung der Hormonproduktion angegeben.

JOST stellte in tierexperimentellen Versuchen fest, daß die Hypospadie aus einer mangelhaften fetalen Hodenfunktion resultieren könnte.

Außerdem diskutiert man in der Literatur die Vererbung der Hypospadie durch mehrere Generationen hindurch.

LINGARD berichtet über Vererbung der Hypospadie, die seiner Beobachtung nach - wie auch nach Berichten anderer Autoren - bei mehreren Mitgliedern einer Generation vorkam.

Mit diesen Vorkenntnissen begannen wir unsere eigenen Untersuchungen. Mit Hilfe einer Fragebogenaktion fragten wir nach gehäuftem Auftreten der Hypospadie in Familien, bei denen bereits ein Fall dieser Mißbildung bekannt geworden war. Gleichzeitig wurde von

den uns schon vorgestellten Probanden eine Chromosomenanalyse durchgeführt. Als Ergebnis fand sich, daß alle diese Probanden ein nach heutigen Kenntnissen normales Chromosomenbild aufwiesen. Auch auf intensives Befragen konnten sich die Mütter der von uns untersuchten Hypospadiekinder an keinerlei hormonelle Behandlung während der ersten drei Schwangerschaftsmonate erinnern. So kann an unserem Patientengut die von AARSKOG gemachte Beobachtung nicht bestätigt werden.

Eine Stellungnahme zu den Untersuchungsergebnissen von EL-ALFI und HATHOUT - wie auch von JOST - ist uns nicht möglich, da es sich bei allen unseren Fällen um Kinder über sieben Jahre gehandelt hat.

Von den 24 verschickten Fragebögen erhielten wir 9 beantwortet zurück. Darüberhinaus wurden 5 Probanden persönlich aufgesucht.

Unter den zurückerhaltenen Fragebögen fand sich kein Anhalt für das gehäufte Auftreten der Hypospadie in der jeweiligen Familie. Zwei der Probanden, die persönlich besucht wurden, litten an kombinierten Mißbildungen. Aber auch hier ließen sich aus der Familiengeschichte - soweit erinnerlich - keine Mißbildungen eruieren. Lediglich in einer Familie traten gehäuft Mißbildungen auf. Drei Kinder dieser Familie wurden in unserer Klinik wegen Hypospadie behandelt. Ein weiteres Kind ist bei der Operation einer Gaumenspalte an Herzversagen verstorben. Von den drei Hypospadiekindern - wie auch von ihren Eltern - wurden Chromosomenanalysen durchgeführt. Darüberhinaus unterzog sich ein Patient einer anderen Familie, der unter kombinierter Mißbildung litt, dergleichen Analyse. Bei diesen sechs Analysen fand sich ein für unser Verhältnis normaler Chromosomenbefund.

Bei der intensiven Beschäftigung mit dem Thema, drängt sich jedoch immer wieder der Verdacht auf, daß erbliche Vorgänge am Zustandekommen der Hypospadie maßgeblich beteiligt sind.

Die Entscheidung, ob es sich bei der Entstehung einer Hypospadie um einen rezessiven Erbgang handelt und ob äußere Einflüsse - wie zum Beispiel hormonelle Behandlung der Mutter während der Schwangerschaft sowie Sauerstoff- und/oder Glukosemangel im ersten Trimenon eine Rolle bei der speziellen Entstehung der Hypospadie spielen, ist bisher noch nicht gefallen.

Jedoch müssen solche Einflüsse als wahrscheinlich und maßgebend angenommen werden.

Verbindliche Aussagen werden aber der Zukunft vorbehalten sein müssen.

Es scheint, daß bei einer so geringen Fallzahl selbst eine exakte Chromosomenanalyse nicht gleich die vermuteten Zusammenhänge erhellen kann. Wie die Arbeit von BÜHLER und LUCHSINGER beweist, lassen sich die Chromosomenanomalien im Zusammenhang mit Hypospadie wohl finden, doch werden Angaben über die Häufigkeit solcher Befunde nicht gemacht. Ebenso stellt die Arbeit von EL-ALFI und HATHOUT die Beschreibung nur eines Falles dar. Umso mehr zeigt sich die Notwendigkeit, Untersuchungsmethoden der Genetik häufiger, vielleicht sogar routinemäßig, an Hypospadie-Patienten anzuwenden. Nur so können wir in Zukunft die Ursache dieses Leidens, die ja - wie es scheint - auch pharmakologischen und hormonellen Einflüssen unterliegen, zur Zufriedenheit unserer Patienten klären.

VIII. ZUSAMMENFASSUNG

In Fragebogenaktionen - verbunden mit klinischer und chromosomaler Untersuchung - wurde der Versuch unternommen, einen Beitrag zur Klärung der Genetik der Hypospadie zu leisten.

Es wurden insgesamt 29 Patienten angeschrieben, die zwischen 1967 - 1973 in der Urologischen Klinik der Städtischen Krankenanstalten Krefeld (Direktor: Prof. Dr. med. Baumbusch) wegen einer Hypospadie behandelt worden waren. Verwertbar waren 15 Fälle.

Von 3 dieser Patienten sowie ihren Eltern und einem weiteren Patienten wurden neben der anamnestischen und klinischen Untersuchung noch zusätzlich Chromosomenanalysen durchgeführt. Aus diesen eigenen Fällen sowie den zur Zeit aktuellen Auffassungen anderer Autoren kamen wir zu folgenden Schlußfolgerungen:

1. Als pathogenetische Ursache der Hypospadie spielen nach dem derzeitigen Stand der genetischen Untersuchung erbliche Faktoren eine Rolle.
2. Als weitere mögliche Ursache der Hypospadie wurde eine hormonelle Behandlung der Mutter während des ersten Schwangerschaftstrimenon diskutiert.
3. Es wird angenommen, daß eine transplacentare Transfusion von XX-Zellen der Mutter auf den Fetus bei der Entstehung der Hypospadie maßgeblich beteiligt sein könnte.
4. Letztlich wird die mangelhafte fetale Hodenfunktion bei der Entstehung der Hypospadie als mögliche Ursache diskutiert.
5. Bei den 29 in unserer Klinik untersuchten Patienten wurde nur eine Familie gefunden, bei der gehäuft Fälle von Hypospadie auftraten. 5 Patienten wiesen kombinierte Mißbildungen auf.

Von 3 Kindern mit Hypospadie, die aus einer Familie kamen, ihren Eltern und einem weiteren Patienten mit kombinierter Mißbildung wurden Chromosomenanalysen durchgeführt.

Bei sämtlichen männlichen Probanden lag ein normaler männlicher Karyotyp mit den Gonosomen XY vor, bei der Mutter von 3 Hypospadieträgern wurde ein normaler weiblicher Karyotyp mit den Gonosomen XX festgestellt.

Zusätzliche Befragungen von Angehörigen der Patienten ließen keine Rückschlüsse auf vererbare Disposition ziehen.

6. Um einen Fortschritt in der Klärung der Ursache der Hypospadie zu erreichen, sollte in Zukunft nach Möglichkeit routinemäßig eine Chromosomenanalyse durchgeführt werden, ohne die bereits beschriebenen anderen möglichen Ursachen außer acht zu lassen.

IX. LITERATURVERZEICHNIS

1. AARSKOG, D. Clinical and cytogenetic studies in hypospadias.
Acta pediat.scand. (suppl.) 203
suppl. 203: 1, (1970)
2. BAUMBUSCH, F. Operative Technik bei extremer Epispadie.
Vortrag, gehalten auf Süddeutsche-Urologen,
Vereinigung, Dürkheim (1964)
3. BUEHLER, E.M.,
U.K. BUEHLER,
U. LUCHSINGER,
K. MÉHES and
G.R. STALDER Non-condensation of one segment of a chromosom
No. 2 in A Male with an otherwise normal Karyo-
typ (and severe Hypospadias).
Humangenetik 9, 97 - 104 (1970)
4. CANZLER, E.,
G. FUNK,
L. SCHLEGEL Die Mißbildungshäufigkeit an der Universitäts-
frauenklinik Leipzig in den Jahren 1941 - 1965.
Zentralblatt für Gynäkologie 91. Jahrgang 1969,
Heft 26, 833 - 847
5. CHAKRAVARTY, A.K.,
N.S. DATA and
S.M. SINGH Transposition of penis and scrotum in 2 brothers.
J. UROL, 105, 739 - 742 (1971)
6. FARKAS, M.D. u.
G. LESLIE Minor defects of the penis Microforms or stigmata
of hypospadias and epispadias.
Plast. Reconstr. Surg. 45, 480 - 486 (1970)
7. HAMPERL, L.H. Allg. Pathologie und pathologische Anatomie.
24./25. Auflage, 60/1960
8. HAMILTON, W.J.,
J.D. BOYD and
H.W. MOSSMAN Human Embryology (prenatal development of form
and function) 295 - 298
CAMBRIDGE W. WEFER & SONS LTD.
9. HOWIE, R.N.,
L.I. PHILLIPS Congenital malformation in the newborn.
A survey at the National women's Hospital
1964 - 67, New Zeal Med J. 1971, 65 - 71
10. JOST, A. Sur le effects de la castration précoce de
l'embryon male de lapin.
Comp. Rend. Soc. Paris 141: 126 - 129 (1947)
11. LENZ, W. Krankheiten des Urogenitalsystems.
Handb. d. Humangenetik III/1, Stuttgart:
Thieme (1964)
12. LINGARD, A. Heretary transmission of hypospadias and its
transmission by indirect atavism.
Lancet 1884/1, 703
13. MELLIN, P. Kinderurologische Operationen
Georg-Thieme-Verlag Stuttgart, 227 - 237 (1969)

14. OMAR, S.,
M.D. EL-ALFI and
H. HATHOUT
Maternofetal transfusion:
Immunologie and cytogenetic evidence
AMER J Obstet Gynec, 103 599-600 ((1969)
15. SIGEL, A.
Lehrbuch der Kinderurologie
Georg-Thieme-Verlag Stuttgart, 290 - 291 (1971)
16. STEINER, F.
Erblichkeit, Rassenhygiene und Bevölkerungs-
politik
Zur Erblichkeit der Hypospadie
Münch. Med. Wochenschrift 1 271 - 1 272 / (1936)

Zum Schluß gilt mein besonderer Dank Herrn Prof. Dr. F. Baumbusch für die Überlassung des Themas und seine ständige hilfreiche Unterstützung.

Für die Übernahme des Korreferats danke ich herzlichst Herrn Prof. Dr. med. R. Hohenfellner.

Weiterhin danken möchte ich Frau Dr. Bartsch (Institut für Humangenetik und Anthropologie der Universität Düsseldorf, Direktor: Prof. Dr. G. Röhrborn) für die Anfertigung der Chromosomenanalysen.

LEBENS LAUF

Am 15.3.1936 wurde ich als ältestes von 3 Kindern der Eheleute HOSSEIN HARIRI und MULUK HARIRI, geb. RADPUR, in Babol (Iran) geboren.

1940 verzog unsere Familie nach Babolssar (Iran). Dort wurde ich im Herbst 1943 in die Pahlawi-Schule eingeschult.

Von 1949 - 1956 besuchte ich das Naturwissenschaftliche Gymnasium im Schahpurgymnasium, an dem ich im Februar 1956 das Abitur bestand.

Mit dem Sommersemester 1958 nahm ich das Medizinstudium an der Universität Würzburg auf. Dort absolvierte ich im Februar 1959 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und 1963 die ärztliche Vorprüfung. Das Medizinstudium schloß ich im Februar 1968 in Würzburg mit dem Staatsexamen ab.

Im Juli 1968 begann ich meine Ausbildungszeit als Medizinal-Assistent in der Privat-Frauenklinik in Offenbach unter der Leitung von Herrn Chefarzt Dr. Rauh. Vom 1.12.68 bis 31.7.1969 war ich an der Chirurgischen Klinik der Städtischen Krankenanstalten Krefeld, unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Schega beschäftigt. Vom 15.8.69 - 15.8.70 war ich an der inneren Abteilung des Cäcilien-Hospitals in Hüls/Kempen unter der Leitung von Herrn Dr. Rudolph angestellt.

Im September 1970 heiratete ich die damalige Diplom-Chemikerin und jetzige Hausfrau Mulud NURANI, geb. 13.2.1947. Wir bekamen am 9.1.1972 ein Mädchen.

Seit dem 1.10.1970 bin ich in der Urologischen Klinik der Städtischen Krankenanstalten Krefeld, Direktor: Herr Prof. Dr. Baumbusch, als Assistenzarzt angestellt. Meine Facharztanerkennung bekam ich am 6.1.1975.

